

Rec'd PCT/PTO 21 JUN 2004
PCT/KR 02/01540

KU/ 14.08.2002

REC'D 16 SEP 2002

WIPO PCT



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 :
Application Number

특허출원 2001년 제 81659 호
PATENT-2001-0081659

출원 년 월 일 :
Date of Application

2001년 12월 20일
DEC 20, 2001

출원 인 :
Applicant(s)

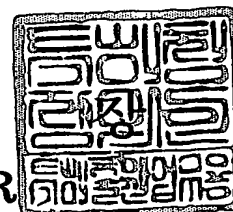
주식회사 중외제약
CHOONGWAE PHARM. CO.



2002 년 08 월 14 일

특 허 청

COMMISSIONER



PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2001. 12. 20
【발명의 명칭】	광학활성 2-[6-(치환된 알킬)-1,3-디옥산-4-일]아세트산 유도체의 신규 제조 방법
【발명의 영문명칭】	NEW PROCESS FOR THE PREPARATION OF OPTICALLY ACTIVE 2-[6-(SUBSTITUTED ALKYL)-1,3-DIOXAN-4-YL]ACETIC ACID DERIVATIVES
【출원인】	
【명칭】	주식회사 종외제약
【출원인코드】	1-1998-003526-8
【대리인】	
【명칭】	특허법인코리아나
【대리인코드】	9-2001-100001-3
【지정된변리사】	변리사 박해선, 변리사 이철
【포괄위임등록번호】	2001-066439-8
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이인희
【성명의 영문표기】	LEE, INHEE
【주민등록번호】	670625-1350821
【우편번호】	442-739
【주소】	경기도 수원시 팔달구 영통동 황골 주공아파트 130-606 호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이승주
【성명의 영문표기】	LEE, SEUNGJOO
【주민등록번호】	710901-2057011
【우편번호】	441-340
【주소】	경기도 수원시 권선구 구운동 일월지구 성원주택 404 호
【국적】	KR
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대 리인 나 (인)

【수수료】

【기본출원료】	20	면	29,000	원
---------	----	---	--------	---

【가산출원료】	10	면	10,000	원
---------	----	---	--------	---

【우선권주장료】	0	건	0	원
----------	---	---	---	---

【심사청구료】	0	항	0	원
---------	---	---	---	---

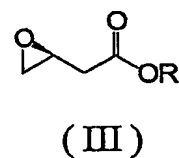
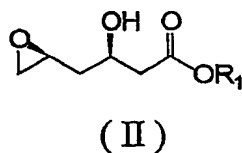
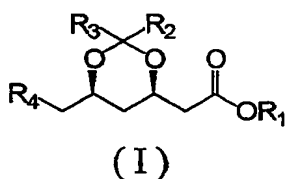
【합계】	39,000	원		
------	--------	---	--	--

【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통			
--------	-------------------	--	--	--

【요약서】

【요약】

본 발명은 화학식 (Ⅲ) 의 에폭시드 화합물로부터 화학식 (Ⅱ) 의 에폭시- β -히드록시카르복실산 에스테르 화합물을 제조하고, 이로부터 아토르바스타틴(Atorvastatin), 플루바스타틴(Fluvastatin) 등 고지혈증 치료제에 유용한 핵심 키랄 중간체인 화학식 (Ⅰ) 화합물의 새로운 제조방법에 관한 것이다.



[상기식 중, R_1 은 수소, 알킬, 아릴 또는 알킬아릴을 나타내며, R_2 및 R_3 는 동일 또는 상이하며, 저급 알킬 또는 페닐을 나타내며, 둘이 함께 6원 고리를 형성할 수 있으며, R_4 는 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 아지도, 시아노, 할로게노, 아릴옥시, 알킬옥시, 아릴알킬옥시, 알킬, 알케닐, 아릴, 아미노메틸 등을 나타낸다].

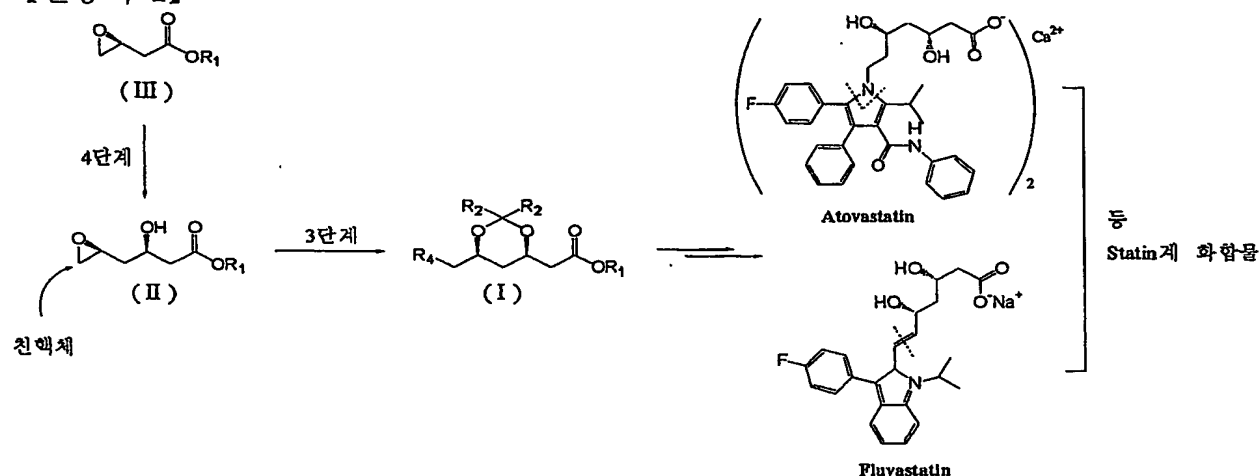
【명세서】**【발명의 명칭】**

광학활성 2-[6-(치환된 알킬)-1,3-디옥산-4-일]아세트산 유도체의 신규 제조방법
{NEW PROCESS FOR THE PREPARATION OF OPTICALLY ACTIVE 2-[6-(SUBSTITUTED
ALKYL)-1,3-DIOXAN-4-YL]ACETIC ACID DERIVATIVES}

【발명의 상세한 설명】**【발명의 목적】****【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】**

<1> 본 발명은 약물의 중간체, 특히 아트로바스타틴(Atorvastatin) 및 플루바스타틴(Fluvastatin) 등과 같은 스타틴계 약물, 또는 3-히드록시-3-메틸글루타릴-조효소 A(HMG-CoA 환원효소) 억제제의 중간체로서 가치있는 광학활성 2-[6-(치환된 알킬)-1,3-디옥산-4-일]아세트산 유도체의 제조방법에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 화학식 (I)의 제조에 유용한 화학식 (II)의 광학활성 에폭시 알코올을 화학식 (III)의 광학활성 에폭시 화합물로부터 제조하고, 여기에 다양한 치환체로 반응시켜 화학식 (I)을 얻는 신규 제조방법에 관한 것이다.

<2> 【반응식 1】



<3> [상기식 중, R_1 은 수소, 알킬, 아릴 또는 알킬아릴, 바람직하게는 메틸, 에틸, 이소프로필, *tert*-부틸을 나타내며, R_2 및 R_3 는 동일 또는 상이하며, 저급 알킬 또는 페닐을 나타내며, 둘이 함께 6원 고리를 형성할 수 있으며, R_4 는 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 아지도, 시아노, 할로게노, 아릴옥시, 알킬옥시, 아릴알킬옥시, 알킬, 알케닐, 아릴, 아미노메틸 등을 나타낸다].

<4> 상기 화학식 (I) 로 표시되는 광학활성 2-[6-(치환된 알킬)-1,3-디옥산-4-일]아세트산 유도체들의 제조에 대하여는 하기 방법들이 공지되어 있다.

<5> (1) 3-히드록시- γ -부틸올락톤으로 출발하여 3,5-디히드록시헥산산 에스테르 유도체를 거쳐 광학활성 2-[6-(히드록시 메틸)-1,3-디옥산-4-일]아세트산 유도체를 합성하는 방법 (일본 공개특허 공보 평4-173767).

<6> (2) 3-히드록시 4-브로모 에스테르로 출발하여 광학활성 2-[6-(시아노 메틸)-1,3-디옥산-4-일] 아세트산 유도체를 합성하는 방법 (USP 5155251).

- <7> (3) 4-클로로아세트산 에스테르로 출발하여 벤질옥시 유도체의 전환, 환원 및 사슬 신장을 거쳐 3,5,6-트리히드록시헥산산 에스테르 유도체를 합성하는 방법 (일본 공개특허 공보 평6-65226).
- <8> (4) 4-클로로-3-히드록시부티르산 에스테르로 출발하여 사슬 신장, 환원 등을 거쳐 광학활성 2-[6-(치환된 알킬)-1,3-디옥산-4-일]아세트산 유도체를 합성하는 방법 (USP 5278313).
- <9> (5) 말산으로 출발하여 2,4-디히드록시아디프산 유도체를 거쳐 3,5,6-트리히드록시헥산산 에스테르 유도체를 합성하는 방법 (일본 공개특허 공보 평4-69355).
- <10> 그러나, 상기 방법들은 -80°C 근처의 초저온에서의 반응 (1, 2, 4, 5) 또는 100 k/cm²의 고압에서의 수소화 반응 (3) 을 포함하므로, 특별한 반응 장치의 사용을 요구한다. 또한, 상기 방법들은 일부 단계 또는 기타에서 LDA 와 같은 고가의 시약을 사용하고, 사용되는 출발물질이 다양한 유도체를 제조하기가 곤란하거나 또 다른 조작을 거쳐야 하므로 긴 반응경로를 요하는 문제점을 가지고 있기 때문에, 이들 중 어떠한 것도 상업적 규모의 제조에서 효과적인 방법이 아니다.
- <11> 한편, 한국 공개공보 2001-30819 (PCT/JP1999/04299에 대응)는 초저온 반응장치와 같은 특별한 장치를 사용하지 않고도 저가의 원료로부터 2-[6-(치환된 메틸)-1,3-디옥산-4-일]아세트산 유도체의 제조방법을 기술하고 있지만, 이는 미생물 균주를 이용하여 광학활성 디올 화합물을 제조하는 과정을 핵심 공정으로 포함하고 있어, 최종 디올 화합물

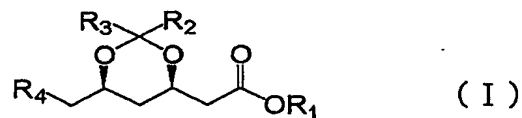
을 정제하는 것이 까다로우며 공업화에 대한 문제점이 여전히 존재한다. 뿐만 아니라, 상기 방법에서는 미생물 균주를 이용하므로 다양한 유도체를 제조하는 것이 곤란하다.

- <12> 아트로바스타틴 및 플루바스타틴 등과 같은 스타틴계 약물은 광학활성 1,3-디올 단위를 가지는 화합물로서, 이들의 제조하기 위한 키랄 빌딩 블록으로서 광학활성 1,3-디올 단위를 포함하는 화합물, 예를 들어 광학활성 2-[6-(치환된 알킬)-1,3-디옥산-4-일]아세트산 유도체에 대한 저렴하고 간편한 제조방법에 대해 여전히 많이 요구되고 있다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- <13> 이에, 본 발명자들은 상기 과제를 해결하고자 예의 노력한 결과, 종래에 공지되지 않은 반응 도식에 따라 하기 화학식 (I)의 광학활성 2-[6-(치환된 알킬)-1,3-디옥산-4-일]아세트산 유도체들을 효과적으로 제조할 수 있었으며, 이를 연구하는 과정에서, 여러 가지 다양한 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위한 또 다른 중간체로서 하기 화학식 (II)의 β -히드록시에폭시카르복실산 유도체에 대한 새로운 제조방법을 개발할 수 있었다.

<14>



<15>



<16> [상기식 중, R_1 은 수소, 알킬, 아릴 또는 알킬아릴, 바람직하게는 메틸, 에틸, 이소프로필, *tert*-부틸을 나타내며, R_2 및 R_3 는 동일 또는 상이하며, 저급 알킬 또는 페닐을 나타내며, 둘이 함께 6원 고리를 형성할 수 있으며, R_4 는 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 아지도, 시아노, 할로게노, 아릴옥시, 알킬옥시, 아릴알킬옥시, 알킬, 알케닐, 아릴, 아미노메틸 등을 나타낸다].

<17> 또한, 이렇게 제조된 화학식 (II) 의 β -히드록시에폭시카르복실산 유도체를 다양한 친핵체 시약과 반응시킴으로써, 여러 가지 다양한 화학식 (I) 의 화합물을 합성할 수 있다는 것을 발견하고 본 발명을 완성하게 되었다.

<18> 결국, 본 발명의 첫 번째 목적은, 화학식 (I) 의 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.

<19> 본 발명의 두 번째 목적은, 화학식 (I) 의 화합물을 제조하기 위한 중간체인 화학식 (II) 의 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.

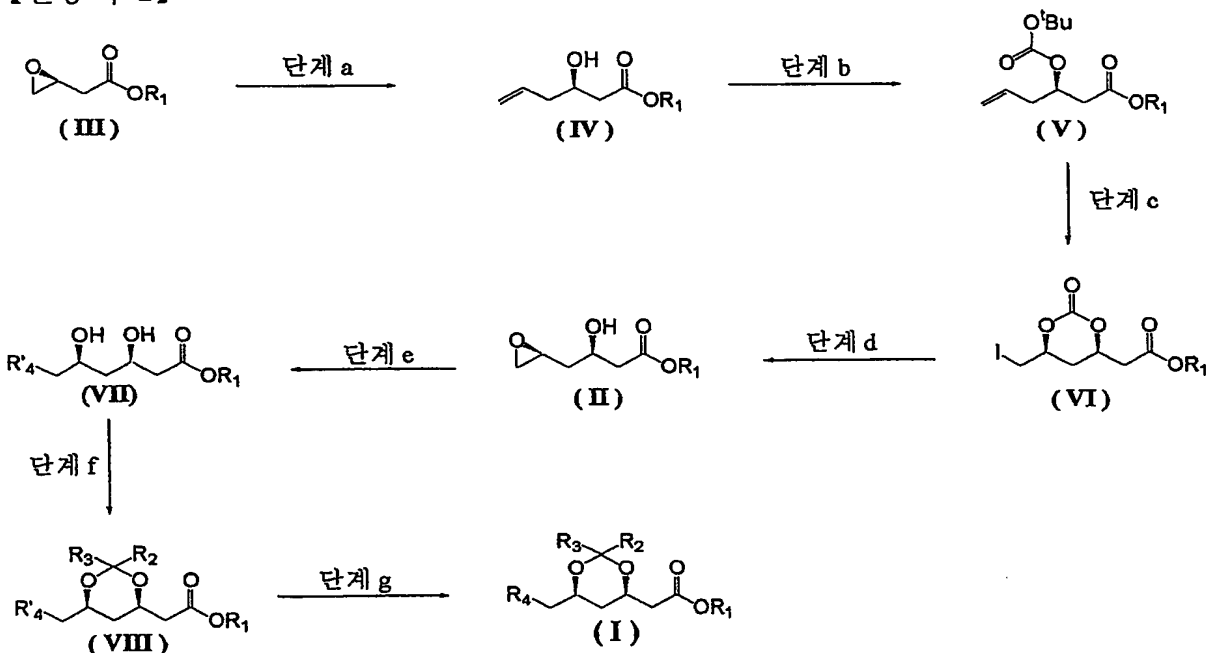
【발명의 구성 및 작용】

<20> 본 발명의 화학식 (I) 의 화합물의 제조방법은 반응식 2 에 따른 하기 단계를 포함한다.

- <21> (a) 화학식 (III) 의 에폭시드 화합물을 비닐마그네슘브로마이드 또는 비닐마그네슘 클로라이드와 반응시켜 화학식 (IV) 의 β -히드록시 화합물을 제조하는 단계;
- <22> (b) 화학식 (IV) 의 β -히드록시 화합물을 디-tert-부틸 디카르보네이트와 같은 디 알킬 디카르보네이트와 반응시켜 β -히드록시 화합물의 히드록시기를 알킬옥시카르보닐 기로 보호하여 화학식 (V) 의 화합물을 제조하는 단계;
- <23> (c) 화학식 (V) 의 화합물을 요오드락톤화 반응의 고리형성반응에 의해 화학식 (VI) 의 화합물을 제조하는 단계;
- <24> (d) 화학식 (VI) 의 화합물을 K_2CO_3 , Na_2CO_3 와 같은 약염기로 처리하여 화학식 (II) 의 화합물을 제조하는 단계;
- <25> (e) 화학식 (II) 의 화합물을 다양한 친핵체를 금속 촉매, 상전이 촉매와 고리열림 반응시켜 화학식 (VII)의 1,3-디올 화합물을 제조하는 단계;
- <26> (f) 화학식 (VII) 의 1,3-디올 화합물을 산 촉매의 존재 하에 아세탈화제 또는 케탈 화제로 처리함으로써 화학식 (VIII) 의 화합물로 전환시키는 단계;
- <27> (g) 필요에 따라, 화학식 (VIII) 의 화합물에서 R_4' 기를 변환시켜 화학식 (I) 의 화합물을 제조하는 단계.
- <28> 또한, 본 발명의 중간체인 화학식 (II) 의 화합물의 제조방법은 반응식 2 에 따른 하기 단계를 포함한다.
- <29> (a) 화학식 (III) 의 에폭시드 화합물을 비닐마그네슘브로마이드 또는 비닐마그네슘 클로라이드와 반응시켜 화학식 (IV) 의 β -히드록시 화합물을 제조하는 단계;

- <30> (b) 화학식 (IV) 의 β -히드록시 화합물을 디-*tert*-부틸 디카르보네이트와 같은 디알킬 디카르보네이트와 반응시켜 β -히드록시 화합물의 히드록시기를 알킬옥시카르보닐기로 보호하여 화학식 (V) 의 화합물을 제조하는 단계;
- <31> (c) 화학식 (V) 의 화합물을 고리형성반응에 의해 화학식 (VI) 의 화합물을 제조하는 단계;
- <32> (d) 화학식 (VI) 의 화합물을 K_2CO_3 , Na_2CO_3 와 같은 약염기로 처리하여 화학식 (II) 의 화합물을 제조하는 단계.

<33> 【반응식 2】

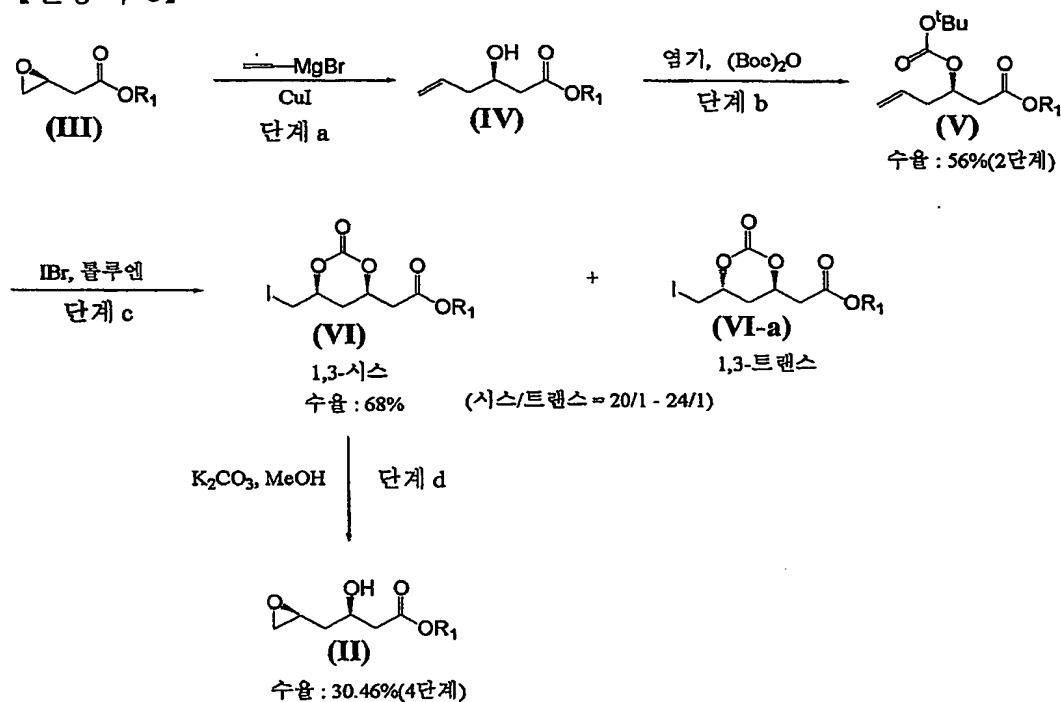


- <34> [상기식 중, R_1 은 수소, 알킬, 아릴 또는 알킬아릴을 나타내며, 바람직하게는 메틸, 에틸, 이소프로필, *tert*-부틸을 나타내며, R_2 및 R_3 는 동일 또는 상이하며, 저급 알킬 또는 페닐을 나타내며, 둘이 함께 6원 고리를 형성할 수 있으며, R_4 는 히드록시,

아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 아지도, 시아노, 할로게노, 아릴옥시, 알킬옥시, 아릴알킬옥시, 알킬, 알케닐, 아릴, 아미노메틸 등을 나타내며, R'₄ 는 상기 R₄ 와 동일하거나, 이의 전구형태의 관능기이다].

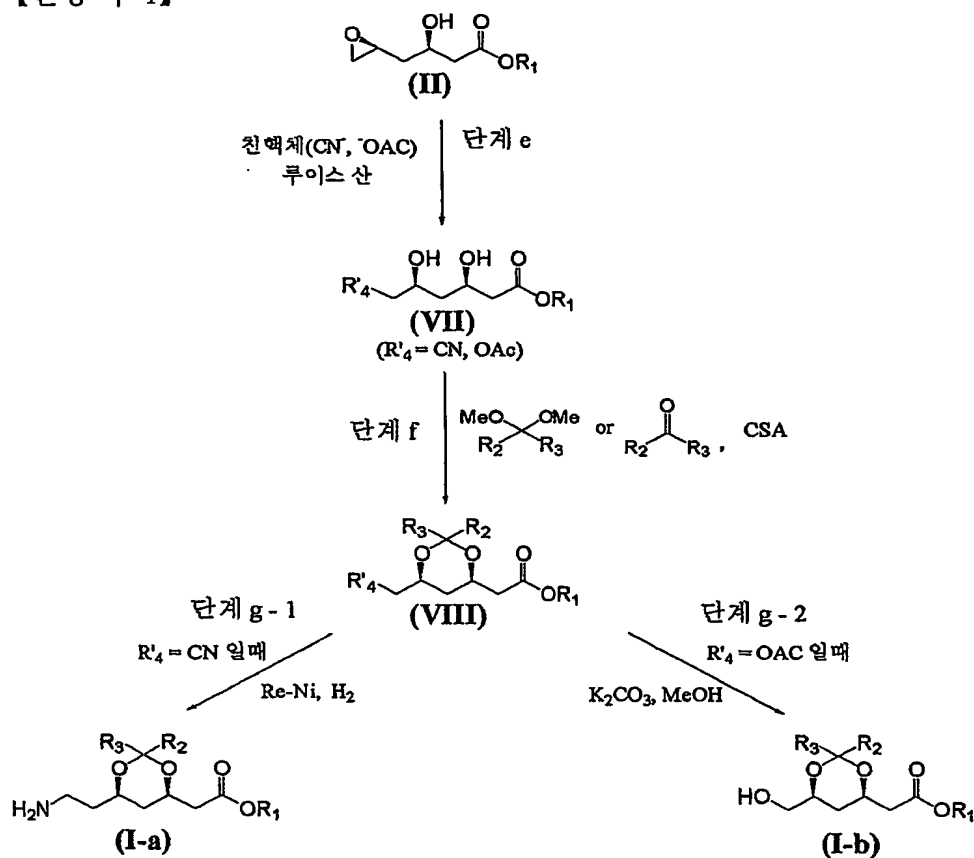
<35> 본 발명의 구체적인 구현예를 하기 반응식 3 과, 하기 반응식 4 에 기재한다.

<36> 【반응식 3】



<37> [상기식 중, R₁ 은 수소, 알킬, 알릴 또는 알킬아릴, 바람직하게는 메틸, 에틸, 이소프로필, *tert*-부틸을 나타낸다].

<38> 【반응식 4】



<39> [상기식 중, R_1 은 수소, 알킬, 아릴 또는 알킬아릴, 바람직하게는 메틸, 에틸, 이소프로필, *tert*-부틸을 나타내며, R_2 및 R_3 는 동일 또는 상이하며, 저급 알킬 또는 페닐을 나타내며, 둘이 함께 6원 고리를 형성할 수 있으며, R_4 는 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 아지도, 시아노, 할로게노, 아릴옥시, 알킬옥시, 아릴알킬옥시, 알킬, 알케닐, 아릴, 아미노메틸 등을 나타내며, R'_4 는 상기 R_4 와 동일하거나, 이의 전구 형태의 관능기이다].

- <40> 본 발명에서 사용되는 알킬기, 아릴기 및 알킬아릴기는 특별히 한정되지는 않지만, 알킬은 일반적으로 C_{1-12} 알킬, 바람직하게는 C_{1-6} 알킬을 의미하고, 아릴은 일반적으로 C_{6-12} 아릴을 의미한다.
- <41> 상기 기재된 '전구형태'란, 예컨대 아미노메틸기의 전구형태는 시아노기이고, 히드록시기의 전구형태는 아세톡시기 또는 벤질옥시기인 것을 의미하며, 이의 역도 성립한다.
- <42> 이하, 본 발명에 대해 더욱 상세히 설명한다.
- <43> 상기 반응식 3의 단계 (a) 및 (b)에서, 화학식 (III)의 에폭시드 화합물 또는 화학식 (IV)의 β -히드록시 화합물은 시판되는 화합물을 구입하여 사용할 수 있거나 문헌에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다 (*Science* 1997, 277, 936-938; *JACS*. 2000, 122, 1235-1236; *TL*. 1986, 27, 5791; *JOC*. 1988, 63, 1961-1973; 구입처: 중외화학).
- <44> 단계 (b)에서, 화학식 (IV)의 β -히드록시카르복실 에스테르를 염기 하에서 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 $[(Boc)_2O]$ 와 같은 디알킬 디카르보네이트를 유기용매 하에서 반응시켜 알코올을 카보네이트 화합물인 화학식 (V)의 화합물을 수득한다. 반응에 사용된 염기로는 이로서 한정되지는 않지만, 일반적으로 알코올을 카보네이트 화합물로 만드는 시약이 사용된다. 예를 들면, 메틸리튬, *n*-부틸리튬, 수소화나트륨 등의 금속 염기 등, 또는 트리에틸아민, 피리딘, 디이소프로필아민, 이소프로필에틸아민 등과 촉매량

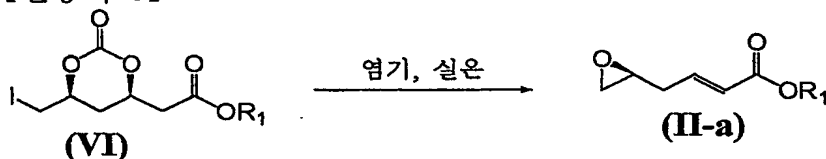
의 N,N-디메틸아미노피리딘을 유기 용매 하에서 사용한다. 반응온도는 $-78 \sim 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 이며, 특히 금속염기를 사용할 때는 $-30 \sim 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 의 저온이 바람직하다.

<45> 단계 (c)에서, 화학식 (V)의 화합물을 공지 방법(JOC. 1993, 58, 3703-3711)에 따라, 예를 들면 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 의 저온에서 톨루엔 용매 하에 IBr을 디클로로메탄에 용해시킨 후, 첨가하여 반응시키면, 화학식 (IV)의 화합물에 존재하는 이중결합에 먼저 요오드화 반응이 진행되고, 히드록시기-보호기인 알킬옥시카르보닐기의 산소원자에 의한 내부 치환반응에 의해, 요오드락톤화 반응이 진행되어 1,3-시스 화합물인 화학식 (VI)와, 1,3-트랜스 화합물인 화학식 (VI-a)의 화합물이 18:1 ~ 21:1의 비율로 생성된다(상기 문헌에 의함). 그러나, 이 반응을 진행함에 있어 시스/트랜스의 비율이 반응온도가 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 이상일 때는 좋지 못한 결과를 나타내고, 또한 IBr을 디클로로메탄에 용해시킨 후 첨가하면 낮은 온도에서 IBr이 석출되므로 적가하는데 어려운 문제가 있다. 따라서 본 발명에서는 이러한 문제를 해결하고자 하였고, IBr을 디클로로메탄 대신 트리플루오로메틸벤젠에 용해시킨 후 적가하였다. 이때의 반응온도는 일반적으로 $-80 \sim 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 가 적당하며, 특히 $-30 \sim -20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 일 때 가장 높은 시스/트랜스(20/1 ~ 24/1)의 비율을 나타낸다. 이는 공지의 방법보다는 더 향상된 결과이며, 낮은 온도에서 나타나는 문제점이 발생되지 않으므로 공지의 방법보다 더 우수한 방법임을 알 수 있다. 용매로는 트리플루오로메틸벤젠을 단독, 또는 일반적으로 사용되는 유기용매와 공동으로 사용하였다. 특히 트리플루오로메틸벤젠과 공동으로 사용할 수 있는 용매로서는 톨루엔 또는 벤젠이 가장 바람직하다.

<46> 단계 (d)에서, 6원 고리의 고리열림반응 및 에폭사이드 고리형성 반응은 염기성 조건 하에 동시에 진행된다.

<47> 그러나, 화학식 (VI) 의 화합물의 화합물과 같이, α -위치에 산성인 프로톤을 가진 화합물을 염기성 시약을 실은 조건하에 반응을 진행시킬 경우, 원하는 화학식 (II) 의 화합물은 거의 얻어지지 않고, 하기 반응식 5 와 같이, α, β -제거반응에 의한 α, β -불포화 에폭시 화합물인 (II-a) 가 수득된다.

<48> 【반응식 5】



<49> 본 발명자들은 여러 가지 반응조건 및 시약들을 사용하여 반응을 진행시켰으며, 그 결과, -78°C 내지 0°C , 바람직하게는 -30°C 내지 0°C 에서 3 당량의 탄산칼륨/메탄올 또는 탄산나트륨/메탄올과 같은 약염기성 시약을 사용한 경우, 원하는 화학식 (II) 의 화합물을 높은 선택성 및 수율로 얻을 수 있음을 발견하였다.

<50> 상기 언급한 선행기술들에 있어서, 필요에 따라 여러 가지 다양한 화학식 (I) 의 화합물을 제조하는 것은 어려웠지만, 본 발명에 따르면, 또 다른 중간체로서 화학식 (II) 의 화합물을 제조하고, 이로부터 화학식 (I) 의 화합물을 제조하기 때문에, 사용하는 시약에 따라 여러 가지 다양한 화학식 (I) 의 화합물을 제조하는 것이 편리하다는 것이 본 발명의 이점 중의 하나이다.

<51> 상기 반응식 4 의 단계 (e) 에서, 화학식 (II) 의 화합물은 여러 가지 친핵체 시약을 이용하여 고리열림반응시킴으로써, 여러 가지 치환기를 부착할 수 있다.

<52> 본 단계에서 여러 가지 치환기를 부착하기 위해 사용할 수 있는 반응 시약으로는, 이로서 한정되지는 않지만, 에폭사이드 고리열림 반응에 통상적으로 사용되는 시약들을 사용할 수 있다. 예를 들면, 알칼리 금속의 시안화물, 할로젠화물, 알콕사이드 및 아자이드 화합물, 그리냐르 시약, 유기금속 화합물 등을 금속 촉매, 산과 상전이 촉매(PTC)와 함께 유기 용매 하에서 반응시킨다. 본 발명에 있어서, 금속 촉매로서는 티타늄 이소프로폭사이드[Ti(OⁱPr)₄], 알루미늄 이소프로폭사이드[Al(OⁱPr)₃], 삼불화붕소 디에틸에테르[BF₃.OEt₂]를 사용하였고, 사용된 양은 반응물인 화학식 (II)에 대하여 0.1~100 배 당량, 바람직하게는 0.5~50 배 당량, 더욱 바람직하게는 1~10 배 당량으로 사용한다. 상전이 촉매(PTC)로는 크라운 에테르, 4차 암모늄할라이드, 4차 칼륨할라이드를 반응물인 화학식 (II)에 대하여 0.1~100 배 당량, 바람직하게는 0.5~50 배 당량, 더욱 바람직하게는 1~10 배 당량으로 사용한다. 반응온도는 특별히 한정되지는 않지만 일반적으로 -50~100 °C, 바람직하게는 0~50 °C, 더욱 바람직하게는 10~30 °C이다.

<53> 단계 (f)에서, 화학식 (VII)의 1,3-디올 화합물을 예컨대 아세톤/CSA, 또는 디메톡시프로판/CSA 등을 이용하여 보호함으로써, 1,3-디옥산 고리를 갖는 화학식 (VIII)의 화합물을 수득할 수 있다.

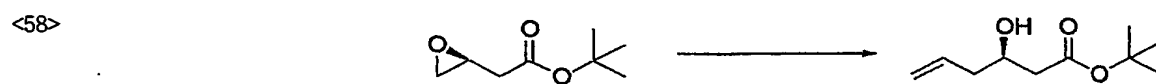
<54> 단계 (g)에서, 상기 수득된 화학식 (VIII)의 화합물은, 필요에 따라, R'₄기를 변환시킴으로써 여러 가지 유도체로 만들어질 수 있는데, 예를 들면, R'₄가 시아노 화합물일 경우, 단계 (g-1)과 같이 화학식 (VIII)의 화합물을 라니 니켈, 40 °C, 50psi에서 수소 가스로 처리하여 R'₄가 아미노메틸기로 전환된 화학식 (I-a)의 화합물을 수득할 수 있으며, R'₄가 아세톡시 화합물일 경우, 단계 (g-2)와 같이 탄산칼륨/메탄올

과 같은 약염기성 시약으로 처리하여 R'₄가 히드록시기로 전환된 화학식 (I-b)의 화합물을 수득할 수 있다.

<55> 본 발명에 따른 방법의 이점은, 첫째, 저렴한 광학활성 에폭시드 화합물로부터 키랄 빌딩 블록으로 유용한 화학식 (II)의 화합물을 제조하고, 이로부터 여러 가지 다양한 화학식 (I)의 화합물을 제조할 수 있으며, 둘째, 고가의 시약이나 복잡한 반응장치를 사용하지 않으므로 제조비용이 저렴하며, 셋째, 복잡한 반응단계를 거치지 않기 때문에 합성이 간편하다는 점이다.

<56> 이하, 실시예를 들어 본 발명을 상세히 설명하지만, 본 발명은 하기 실시예로만 한정되는 것은 아니다.

<57> [실시예 1] (3R)-히드록시-헥스-5-엔산 tert-부틸 에스테스의 제조



<59> 둥근 플라스크에 CuI 6.0g (31.52mmol)을 넣은 후 THF 500ml를 첨가하고 -20℃로 온도를 내린 후, 비닐마그네슘브로마이드 410 ml (1.0 M in THF, 0.41mol)를 서서히 첨가하였다. 동일 온도에서 30 분간 교반한 후 (S)-tert-부틸-3,4-에폭시부타노에이트 50g (0.3g, 0.32mol) (구입처:중외화학,

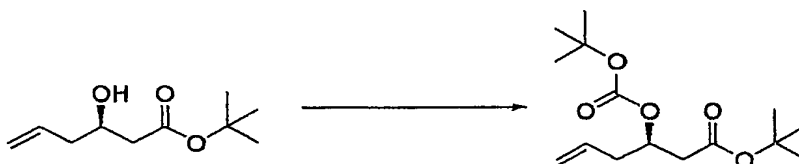
science 1997,277,936-938, JACS.2000,122,1235-1236,)를 테트라히드로푸란 100ml 에 묶혀서 서서히 적가하고 1 시간 교반하였다. 반응액에 포화된 염화암모늄을 첨가하여 반응을 종결한 후, 에틸아세테이트로 추출하고 물, 소금물로 세정한 후 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 감압 하에서 용매를 제거하여, (3*R*)-히드록시-헥스-5-엔산 *t*-부틸 에스테르 52g 을 얻었다. 얻어진 화합물은 정제 과정 없이 다음 반응에 이용하였다.

<60> ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 1.47(s, 9H), 2.23~2.48(m, 4H), 3.08(1H, -OH), 4.0~4.07(m, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.14 (d, $J=4.18$, 1H), 5.76~5.90(m, 1H).

<61> ^{13}C -NMR(75MHz, CDCl_3) δ 28.51, 41.28, 42.01, 67.90, 81.68, 118.35, 134.55, 172.70.

<62> [실시예 2] (3*R*)-*tert*-부톡시카르보닐옥시-헥스-5-엔산 *tert*-부틸 에스테르의 제조

<63>



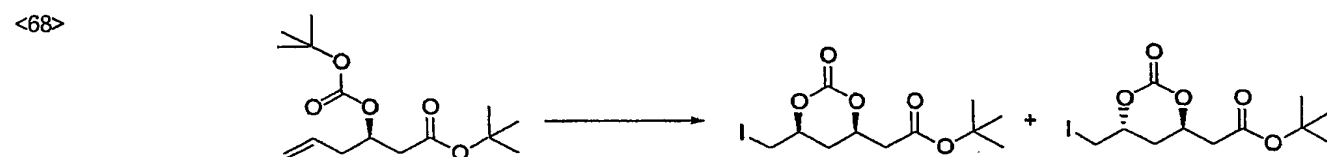
<64> 1 l 둥근 플라스크에 (3*R*)-히드록시-헥스-5-엔산 *t*-부틸 에스테르 52g (0,29mol) 을 THF 250ml 에 녹인 후, -20℃로 온도를 내리고 *n*-부틸리튬 116ml (2.5 M 헥산 내, 0.29mol)을 서서히 첨가하였다. 적가 후 30 분간 교반한 다음, 디-*tert*-부틸 디카보네이트 63g(0,29mol)를 테트라히드로푸란 100ml 에 녹여서 서서히 적가한 후 1 시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종결시킨 후, 에틸아세테이트로 추출하고, 유기층을 물, 소금물로 세정한 다음, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 미정제 화합물을 얻고, 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸아세테이트= 50:1)

하여, 순수한 (3*R*)-*tert*-부톡시카르보닐옥시-헥스-5-엔산 *tert*-부틸 에스테르 50.4g 를 얻었다(2단계 수율 : 56%).

<65> ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.46(s, 9H), 1.49(s, 9H), 2.41(t, $J=7.23$, 2H), 2.48~2.61(m, 2H), 5.05~5.16(m, 3H), 5.73~5.87(m, 1H).

<66> ^{13}C -NMR(75MHz, CDCl_3) δ 28.18, 38.93, 40.31, 73.19, 81.30, 82.37, 118.95, 133.20, 153.20, 169.80.

<67> [실시예 3] (4*R*-시스)-1,1-디메틸에틸-6-요오드메틸-2-옥소-1,3-디옥산-4-일)-아세트산 *tert*-부틸 에스테르의 제조



<69> 500ml의 둥근 플라스크에 (3*R*)-*tert*-부톡시카르보닐옥시-헥스-5-엔산 *tert*-부틸 에스테르 10.0g (34.92mmol)를 톨루엔 100ml에 용해시킨 후, -30 °C로 온도를 낮추고, 요오드 모노브로마이드 10.83g (52.38mmol)를 트리플루오로메틸벤젠 100ml에 녹여서 서서히 적가하였다. 동일 온도에서 30분간 교반한 다음, 포화된 티오술폰산나트륨을 첨가하여 반응을 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 다시 포화된 중탄산나트륨, 물, 소금물로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 미정제 화합물을 얻고, 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸아세테이트 =2:1)하여, 순수한 흰색고체의 (4*R*-시스)-1,1-디메틸에틸-6-요오드메틸-2-옥소-1,3-디옥산-4-일)-아세트산 8.67g(수율 : 68%)과, 액상의 (4*R*-트랜스)-1,1-디메틸에틸-6-요오드메틸-2-옥소-1,3-디옥산-4-일)-아세트산 *tert*-부틸 에스테르 390mg 을 얻었다.

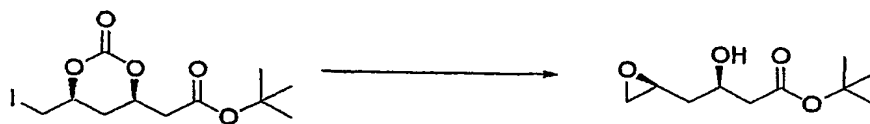
<70> 시스화합물 : ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.48 (s, 9H), 1.73~1.85 (m, 1H), 2.49~2.62 (m, 2H), 2.77 (dd, $J=16.6$, 6.08, 1H), 3.26~3.34 (m, 1H), 3.41 (dd, $J=10.75$, 4.48, 1H), 4.43~4.52 (m, 1H), 4.81~4.90 (m, 1H).

<71> ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) δ 5.987, 28.522, 33.351, 40.996, 75.20, 82.44, 148.84, 168.96.

<72> 트랜스화합물 : ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.48 (s, 9H), 2.17~2.28 (m, 1H), 2.32~2.41 (m, 1H), 2.57 (dd, $J=15.98$, 7.77H), 2.81 (dd, $J=16.12$, 6.44 1H), 3.31 (dd, $J=10.5$, 8.71, 1H), 3.47 (dd, $J=10.54$, 4.52, 1H), 4.59~4.67 (m, 1H), 4.87~4.96 (m, 1H).

<73> [실시예 4] (3R)-히드록시-(4S)-옥시라닐 부티르산 tert-부틸 에스테르의 제조

<74>



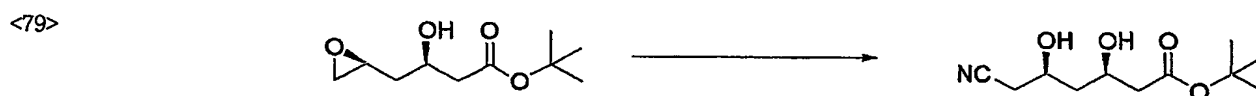
<75> 100ml 둥근 플라스크에 (4R-시스)-1,1-디메틸에틸-6-요오드메틸-2-옥소-1,3-디옥산-4-일)-아세트산 3.40g(9.55mmol)을 무수메탄올 30ml에 용해시키고, 탄산칼륨 4.0g(28.94mmol)을 첨가하여 -30 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1 시간 교반후 0 $^{\circ}\text{C}$ 로 올리고, 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후 물, 에틸아세테이트를 첨가하여 추출하고, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 미정제 화합물을 얻고, 얻어진 미정제 화합물은 칼럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트=2:1) 하여, (3R)-히드록시-(4S)-옥시라닐 부티르산 tert-부틸에스테르 1.54g 을 얻었다(수율 : 80%).

<76> ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.47 (s, 9H), 1.68~1.82 (m, 2H), 2.47 (d, $J=6.84$, 1H), 2.252 (dd, $J=4.96$, 2.67, 1H), 2.79 (t, $J=4.93$, 1H), 3.09~3.15 (m, 1H), 3.386 (d, $J=3.4$, 1H), 4.21 (s, br, 1H).

<77> ^{13}C -NMR(75MHz, CDCl_3) δ 28.47, 39.23, 42.41, 46.95, 49.89, 66.60, 81.79, 172.46.

<78> [실시예 5] (R-(R*,R*))]-1,1-디메틸에틸 6-시아노-3,5-디히드록시 헥산에이트의

제조



<80> 250ml 의 둥근 플라스크에 (3R)-히드록시-(4S)-옥시라닐 부티르산 *tert*-부틸에스테르 1.15g(5.70mmol)을 넣고 벤젠 40ml에 용해시킨 후, 티타늄 이소프로폭사이드 3.23g(11.38mmol)를 첨가하였다. 실온에서 30분간 교반 후, 18-크라운-6 1.5g(5.70mmol)과 시안화칼륨 3.70g(5.70mmol)을 첨가하고, 48시간 동안 교반하였다. 반응혼합액에 pH=7.0 완충 용액을 첨가하여 반응을 완결하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 다시 포화 탄산나트륨, 물, 소금물로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 미정제 화합물을 얻고, 얻어진 미정제 화합물은 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸아세테이트=1:2)하여, (R-(R*,R*))]-1,1-디메틸에틸 6-시아노-3,5-디히드록시 헥산에이트 1.01g 을 얻었다(수율 : 77%).

<81> ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.47 (s, 9H), 1.68~1.82 (m, 2H), 2.47(d, $J=6.84$, 1H), 2.53 (dd, $J=4.96$, 2.67, 1H), 2.78(t, $J=4.93$, 1H), 3.09~3.15(m, 1H), 3.39(1H), 4.21(m, 1H)

<82> ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) δ 26.24, 28.48, 41.21, 42.43, 69.02, 68.25, 82.49, 117.79, 172.49.

<83> [실시예 6] (4*R*-cis)-1,1-디메틸에틸 6-시아노메틸 2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-아세테이트의 제조

<84>



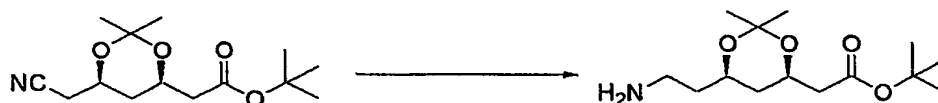
<85> 100ml 의 둥근 플라스크에 6-시아노-(3*R*,5*S*)-디히드록실-헥산산 *tert*-부틸에스테르 1.0g(4.32mmol)을 아세톤 20ml에 용해시키고, 캄포술폰산 110mg (0.48mmol)과 2,2-디메톡시프로판 0.54g(5.18mmol)을 첨가하고 실온에서 1시간동안 교반하였다. 반응이 완결된 후 아세톤을 감압 하에서 제거하고, 물을 첨가한 후, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸아세테이트=4:1)하여, 순수한 (4*R*-cis)-1,1-디메틸에틸 6-시아노메틸 2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-아세테이트 0.96g 을 얻었다(수율 : 83%).

<86> ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.39 (s, 3H), 1.46 (d, $J=4.05$, 9H), 1.57 (s, 4H), 1.76 (dt, $J=13.18$, 2.26, 1H), 2.34 (dd, $J=15.47$, 6.03, 1H), 2.43~2.53 (m, 3H), 4.13~4.17 (m, 1H), 4.24~4.33 (m, 1H).

<87> ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) δ 19.99, 25.34, 28.48, 30.12, 35.79, 42.71, 66.06, 65.44, 81.27, 99.84, 117.16, 170.26.

<88> [실시예 7] (4R-시스)-1,1-디메틸에틸 6-(2-아미노에틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-아세테이트의 제조

<89>



<90> 수소화 반응장치에 (4R-시스)-1,1-디메틸에틸 6-시아노메틸 2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-아세테이트 0.96g (3.56mmol)을 무수 암모니아에 포화된 메탄올 15ml에 용해시키고, 활성화된 라니니켈 78mg을 넣고, 40 °C, 50psi에서 수소가스로 처리하였다. 20시간 후 반응이 완결되면, 반응혼합액을 냉각하고 여과한 후, 용매를 감압하에서 농축하였다. 농축된 미정제 화합물은 칼럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:메탄올:수산화암모늄 =30:20:1)하여, 순수한 (4R-시스)-1,1-디메틸에틸 6-(2-아미노에틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-아세테이트 0.89g 을 얻었다(수율 : 92%).

<91> ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.0~1.2(m, 1H), 1.22(s, 3H), 1.31(s, 12H), 1.35~1.45(m, 3H), 2.15(dd, 1H, $J=15.1\text{Hz}$, $J=6.2\text{Hz}$). 2.29(dd, 1H, $J=15.1\text{Hz}$, $J=7.0\text{Hz}$), 2.66(t, 2H, $J=6.6\text{Hz}$), 3.82(m, 1H), 4.12(m, 1H).

<92> ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) δ 19.60, 27.96, 30.00, 36.50, 38.25, 39.79, 42.61, 66.08, 67.18, 80.21, 98.35, 169.82.

<93> [실시예 8] (R-(R*,R*))]-1,1-디메틸에틸 6-아세톡시메틸-3,5-디히드록시 헥산에이트의 제조

<94>



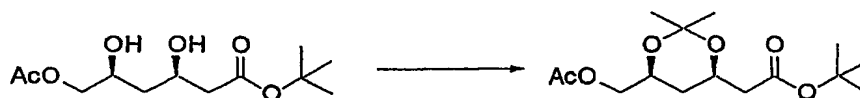
<95> 100ml 의 둥근 플라스크에 (3*R*)-히드록시-(4*S*)-옥시라닐 부티르산 *tert*-부틸에스테르 0.5g(2.47mmol)을 벤젠 15ml에 용해시키고, 삼불화붕소 디에틸에테르 0.63ml (4.94mmol)을 넣고 실온에서 30분간 교반한 후, 테트라부틸암모늄요오드 0.90g을 첨가하였다. 반응혼합액을 실온에서 24시간동안 교반 후, pH=7.0 완충 용액을 첨가하여 반응을 완결하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 다시 포화 탄산나트륨, 물, 소금물로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 미정제 화합물을 얻고, 얻어진 미정제 화합물은 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸아세테이트 =1:1)하여, (R-(R*,R*))]-1,1-디메틸에틸 6-아세톡시메틸-3,5-디히드록시 헥산에이트 440mg 을 얻었다(수율 : 68%).

<96> ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.47 (s, 9H), 1.61-1.70 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 2.42 (d, $J=6.5$, 2H), 3.70 (s, 1H, -OH), 3.85 (s, 1H, -OH), 4.02-4.13 (m, 3H), 4.22-4.31(m, 1H).

<97> ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 21.28, 28.50, 38.94, 42.79, 68.57, 68.91, 70.23, 82.10, 171.53, 172.42

<98> [실시예 9] (4*R*-시스)-1,1-디메틸에틸 6-아세톡시메틸 2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-아세테이트의 제조

<99>



<100> 100ml의 둥근 플라스크에 (R-(R*,R*))]-1,1-디메틸에틸 6-아세톡시-3,5-디히드록시
 헥산에이트 0.25g(0.95mmol)을 아세톤 10ml에 용해시키고, 캄포술폰산 22mg과 2-디메톡
 시프로판 0.12g(1.14mmol)을 첨가하고 실온에서 6시간동안 교반하였다. 반응이 완결된
 후 아세톤을 감압 하에서 제거하고, 물을 첨가한 후 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기
 층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸아세테이트=10:1)
 하여, 순수한 (4R-시스)-1,1-디메틸에틸 6-아세톡시메틸 2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-아세
 테이트 0.25g 을 얻었다(수율: 88%).

<101> ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.39 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.47 (s, 3H),
 1.54-1.60 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.31 (dd, $J=15.2, 6.4$, 1H), 2.46 (dd, $J=15.24$,
 6.72, 1H), 3.97-4.17 (m, 3H), 4.34- 4.24 (m, 1H).

<102> [실시예 10] (4R-시스)-6-(히드록시메틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-아세트산,
1,1-디메틸 에틸 에스테르의 제조

<103>



<104> (4R-시스)-1,1-디메틸에틸 6-아세톡시메틸 2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-아세테이트
 0.2g(0.66mmol)을 메탄올 5ml에 용해시킨 후, 무수 탄산칼륨 46mg(0.33mmol)을 첨가하였
 다. 실온에서 30분간 교반한 후, 여과하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 잔사에 물과
 에틸아세테이트를 첨가하고 추출하였다. 유기층은 소금물로 세정한 후 무수 황산마그네
 슘으로 건조하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 칼럼 크로마토그래피하여 순수한

(4*R*-시스)-6-(히드록시메틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-아세트산, 1,1-디메틸 에틸 에스테르 156mg 을 얻었다(수율 : 92%).

<105> ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.39 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.47 (s, 3H), 1.51 (t, $J=2.51$, 1H), 1.96 (t, $J=5.7$, 1H), 2.31 (dd, $J=15.32$, 6.03, 1H), 2.45 (dd, $J=15.31$, 6.96, 1H), 3.46-3.53 (m, 1H), 3.58-3.65 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 1H), 4.25-4.34 (m, 1H).

【발명의 효과】

<106> 본 발명에 의하면, 약물의 중간체, 특히 아트로바스타틴 및 플루바스타틴 등과 같은 스타틴계 약물, 또는 HMG-CoA 리덕타제 억제제의 중간체로서 가치있는 화학식 (I)의 광학활성 2-[6-(치환된 알킬)-1,3-디옥산-4-일]아세트산 유도체를 간편하고 저렴하게 제조할 수 있다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

하기 반응식 2 에 따른 하기 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 하기 화학식 (I) 의 화합물의 제조방법:

(a) 화학식 (III) 의 에폭시드 화합물을 비닐마그네슘브로마이드 또는 비닐마그네슘클로라이드와 반응시켜 화학식 (IV) 의 β -히드록시 화합물을 제조하는 단계;

(b) 화학식 (IV) 의 β -히드록시 화합물을 디-tert-부틸 디카르보네이트와 같은 디알킬 디카르보네이트와 반응시켜 β -히드록시 화합물의 히드록시기를 알킬옥시카르보닐기로 보호하여 화학식 (V) 의 화합물을 제조하는 단계;

(c) 화학식 (V) 의 화합물을 고리형성반응에 의해 화학식 (VI) 의 화합물을 제조하는 단계;

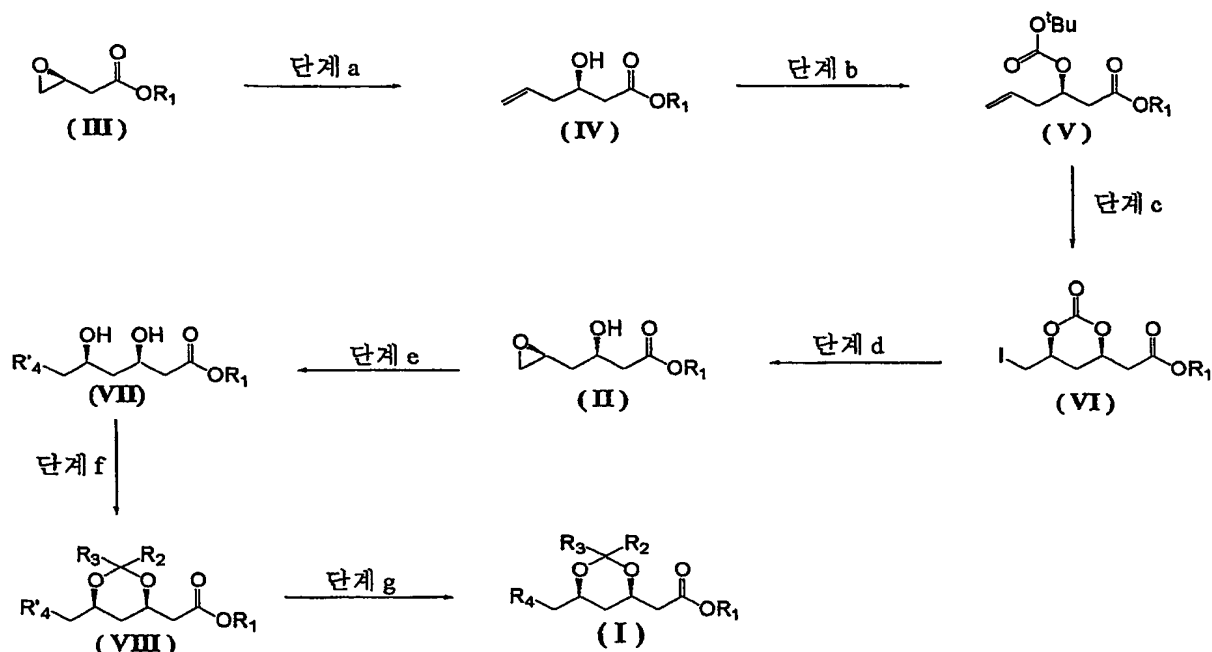
(d) 화학식 (VI) 의 화합물을 K_2CO_3 , Na_2CO_3 와 같은 약염기로 처리하여 화학식 (II) 의 화합물을 제조하는 단계;

(e) 화학식 (II) 의 화합물을 친핵체를 금속 촉매와 상전이 촉매와 고리열림반응시켜 화학식 (VII) 의 1,3-디올 화합물을 제조하는 단계;

(f) 화학식 (VII) 의 1,3-디올 화합물을 산 촉매의 존재 하에 아세탈화제 또는 케탈화제로 처리함으로써 화학식 (VIII) 의 화합물로 전환시키는 단계;

(g) 필요에 따라, 화학식 (VIII) 의 화합물에서 R_4' 기를 변환시켜 화학식 (I) 의 화합물을 제조하는 단계;

[반응식 2]



[상기식 중, R₁ 은 수소, 알킬, 아릴 또는 알킬아릴을 나타내며, R₂ 및 R₃ 는 동일 또는 상이하며, 저급 알킬 또는 페닐을 나타내며, 둘이 함께 6원 고리를 형성할 수 있으며, R₄ 는 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 아지도, 시아노, 할로게노, 아릴옥시, 알킬옥시, 아릴알킬옥시, 알킬, 알케닐, 아릴, 아미노메틸 등을 나타내며, R'₄ 는 상기 R₄ 와 동일하거나, 이의 전구형태의 관능기이다].

【청구항 2】

제 1 항에 기재된 단계 (a)~(d) 를 포함하는 것을 특징으로 하는 화학식 (II) 의 화합물의 제조방법.

【청구항 3】

제 1 항에 있어서, R₄ 는 -CH₂NH₂ 또는 -OH 이며, 이의 전구형태인 R'₄ 는 -CN, -OAc 또는 -OBn 기인 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 4】

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기식 중 R_1 은 메틸, 에틸 또는 *tert*-부틸기이며, R_2 및 R_3 는 각각 메틸기인 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 5】

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 단계 (c) 의 반응은 IBr 을 트리플루오로메틸벤젠에 녹인 후, 트리플루오로메틸벤젠을 단독으로 사용하거나, 톨루엔 또는 벤젠과 같은 유기 용매와 공동으로 사용하여, $-80 \sim 0^\circ\text{C}$ 의 반응 온도에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 6】

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 단계 (d) 의 반응은 3 당량의 탄산칼륨/메탄올 또는 탄산나트륨/메탄올을 사용하여, $-78^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$ 의 반응 온도에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 7】

제 1 항에 있어서, 단계 (e) 에서의 친핵체는 MCN, MOAc 또는 MOBn (여기서, M 은 Li, Na, K 를 나타냄) 인 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 8】

제 1 항에 있어서, 단계 (e) 에서의 금속 촉매는 티타늄 이소프로폭사이드[Ti(OⁱPr)₄], 알루미늄 이소프로폭사이드[Al(OⁱPr)₃] 또는 삼불화붕소 디에틸에테르[B₂F₆·OEt₂]이고, 상전이 촉매(PTC)는 18-크라운-6, 15-크라운-5, 12-크라운-4, 또는 테트라부틸암모늄할라이드인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.